

# Enfermedad de Von Willebrand en el perro. Un caso clínico

A. Font  
J.M. Closa  
J. Mascort  
I. Durall

Clínica Ars Veterinaria, Barcelona.

**Resumen.** Se describe un caso de una hemorragia afectando el tejido subcutáneo, después de una ovariectomía rutinaria practicada en una perra mestiza, debido a un defecto de coagulación de origen hereditario (enfermedad de Von Willebrand). Se realiza el diagnóstico diferencial en función de la falta de historia y sintomatología previa, el tipo de hemorragia y el aumento en el tiempo de coagulación. La determinación del factor VIII: A fue diagnóstico. El tratamiento conservador fue efectivo.

Palabras clave: Enfermedad de Von Willebrand; Coagulopatías; Perro.

Aceptado para publicación: Enero 1987

**Correspondencia:** Clínica Ars Veterinaria, C/ Cardedeu 3, 08023 Barcelona.

## Abstract

*The case report is that of a haemorrhage affecting the subcutaneous tissues after a routine total hysterectomy performed in a mongrel dog, due to a hereditary coagulation defect (Von Willebrand's Disease). A differential diagnosis is made in the light of the lack of previous history and symptoms, the type of haemorrhage and the prolonged coagulation time.*

*Determination of Factor VIII: A was diagnostic. Conservative treatment was successful.*

**Key words:** Von Willebrand's disease; Bleeding disorders; Dog.

## Introducción

La enfermedad de Von Willebrand (EVW), hemofilia vascular o pseudohemofilia, es el trastorno de coagulación hereditario más frecuente en el perro<sup>(3)</sup>. Se caracteriza por un tiempo de coagulación prolongado, en el cual las plaquetas son incapaces de adherirse a las paredes de los vasos dañados. Es un trastorno parecido a la enfermedad de Von Willebrand (EVW) en el hombre. Fue reconocida como tal en seres humanos en 1880 y posteriormente en el cerdo, perro y gato<sup>(3)</sup>.

Clásicamente la deficiencia de factor VIII se conocía como la hemofilia A. Es una anomalía de coagulación, también hereditaria, con signos cíclicos muy parecidos a la EVW. Su transmisión es autosómica (dominancia incompleta), al contrario de la hemofilia A, que se transmite por un cromosoma X<sup>(3)</sup>.

La importancia del factor VIII en la hemostasis y coagulación sanguínea se conoce desde hace muchos años. No obstante hasta no hace mucho no se ha

podido conocer la estructura y función del factor VIII. El factor VIII plasmático contiene un complejo de dos proteínas que tienen un control genético diferente, propiedades inmunológicas y bioquímicas distintas, pero tienen una única y fundamental función fisiológica. Un componente del complejo es el factor antihemofílico o factor procoagulante y se le conoce como VIII: C. El otro actúa recíprocamente con las plaquetas y es conocido como factor Von Willebrand o VIII: A, el cual se encuentra reducido en cantidad y es cualitativamente anormal en la EVW<sup>(6)</sup>.

Algunos individuos pueden ser portadores asintomáticos, mientras que otros pueden presentar una gama muy amplia de signos clínicos: hematuria, melenas, epistaxis, otitis externa serosanguinolenta recurrente, prolongación del celo y hemorragia *post-partum* así como muerte en los primeros días de vida, hemorragias ligeras o severas después de cortes de orejas, cortes de colas y otras manipulaciones quirúrgicas<sup>(4)</sup>.

La enfermedad de Von Willebrand debe ser diferenciada de otras causas de hemorragia, entre las que se incluyen las trombocitopenias, lesiones vasculares, tratamientos con anticoagulantes, coagulación intravascular diseminada (CID) y otras coagulopatías hereditarias.

La completa y minuciosa historia y exploración clínica, así como los análisis sanguíneos, recuento y hemograma completo, número de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de coagulación, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina así como el VIII: C y el VIII: A son fundamentales para poder establecer el diagnóstico.

La enfermedad de Von Willebrand ha sido descrita en 37 diferentes razas de perros, así como mestizos, siendo éste el primer caso descrito en España.



Tabla I

	Valores sanguíneos	Valores normales*
Núm. glóbulos rojos	8.500.000	5,5-8,5 $\times 10^5/\mu\text{l}$
Hematocrito	51 %	37-55 %
Hemoglobina	17 gr/dl	12-18 gr/dl
VCM	60 (fl)	60-77 (fl)
HCM	20 (pg)	19,5-24,5 (pg)
CHCM	33,33 (gr/dl)	32-36 (gr/dl)
Núm. glóbulos blancos	7.200	6.000-17.000
Fórmula leucocitaria		
segmentados	83 %	60-77 %
cayados	2 %	0-3 %
linfocitos	10 %	12-30 %
monocitos	3 %	3-10 %
eosinófilos	2 %	2-10 %
Tamaño, forma y morfología	normal	
Núm. plaquetas	2,6 $\times 10^5/\mu\text{l}$	2-9 $\times 10^5/\mu\text{l}$

\*De Schain et al. 1975

La incidencia de la enfermedad se encuentra aumentada en el Doberman, el Standard Manchester Terrier, el Pembroke Welsh Corgi, el Schnauzer miniatura, Scottish Terrier, Toy Manchester Terrier, Golden Retriever y el Pastor Escocés<sup>(3)</sup>.

El objetivo de este trabajo es la descripción del cuadro clínico de una perra mestiza con una hemorragia post quirúrgica provocada por una anomalía en el sistema de coagulación cuya causa fue la enfermedad de Von Willebrand.

## Material y Métodos

Una perra mestiza de 20 meses de edad, en buen estado de salud, fue admitida en la clínica para una ovariectomía. El animal no presentaba ninguna anomalía aparente, no estaba tomando ningún tipo de medicación y no había ingerido alimento alguno en las últimas 24 horas.

Se le administró una premedicación a base de acepromazina 0,5 mg. por kg. por vía intramuscular y atropina 0,02 mg. por kg. La anestesia se realizó mediante inducción con pentotal sódico y mantenimiento con flutane en circuito semicerrado.

El recuento y hemograma, así como el número de plaquetas, fue realizado mediante conteo manual en una cámara de Neubauer, en el laboratorio de nuestra clínica.

Las pruebas de coagulación y la determinación del factor VIII fueron recogidas en citrato sódico e inmediatamente centrifugadas y mandadas al laboratorio Fornells-Olo-Crespo de Barcelona. El tiempo de protombina, trombina y parcial de tromboplastina fueron realizados automáticamente mediante un Amelung 4CK.

El diagnóstico de EVW se basó en los niveles de factor VIII: A o factor de Von Willebrand (método látex específico).

## Caso Clínico

La perra mestiza de 20 meses de edad fue ingresada el 3 de junio de 1986 para serle practicada una ovariectomía de rutina.

La historia no revelaba ninguna anomalía a excepción de que durante el primer celo había estado sangrando más de quince días, un hecho por otro lado bastante frecuente en perras en el primer ciclo sexual.

Durante el periodo operatorio no se produjeron hemorragias importantes salvo las normales en este tipo de intervenciones. Sin embargo durante la fase de sutura del tejido subcutáneo y piel se pudo comprobar que persistían pequeñas hemorragias en sábana. Algunas hemorragias fueron controladas con electrocauterio y las más pequeñas por compresión.

Una vez en la fase de recuperación seguían formándose pequeñas hemorragias visibles a través de los puntos de la piel. Se le aplicó un vendaje compresivo.

Pasadas las 24 horas de la intervención quirúrgica, el animal fue visitado observándose la completa recuperación de la anestesia. El animal estaba despierto, con buen color de las mucosas y activo.

Inmediatamente le fue retirada el vendaje compresivo, no observándose inicialmente ninguna anomalía en la herida ni en la cavidad abdominal. No obstante al bajar el animal de la mesa empezó a gotear sangre. La hemorragia proveniente del tejido subcutáneo fue aumentando progresivamente. Se le aplicó un nuevo vendaje compresivo cesando automáticamente.

Una vez transcurridos varios minutos, no había evidencia de formación de ningún coágulo y persistía la hemorragia al cesar la compresión. Se procedió a la extracción de sangre periférica, y seguidamente se pudo comprobar la prolongación muy acentuada del tiempo de coagulación (más de 10 minutos),



Tabla II

	Pruebas de coagulación	Valores normales*
Tiempo de coagulación	>10 minutos	5-10 min. en tubo de vidrio
Tiempo de protrombina	8 segundos	6-10 segundos
Tiempo parcial de tromboplastina	5,1 segundos	5-15 segundos
Tiempo de trombina	14 segundos	15-25 segundos

\*Valores normales determinados en animales control.

Tabla III

		Valores normales &
Factor VIII-C	8,54 %	>60 %
Factor VIII-A	35 %	60-172 %

& Dodds W.J. New York 1984 (5)

procediendo sistemáticamente a la evaluación de un hemograma completo, número de plaquetas, tiempo de protrombina, trombina, y parcial de tromboplastina, así como la determinación del factor VIII: C y el VIII: A.

En espera de los resultados de laboratorio le fueron administrados procoagulantes: Etamsilato (Hemo 141) 500 mg y Vitamina K (Konakion) 20 mg por vía endovenosa y posteriormente por vía oral cada ocho horas, manteniendo también el vendaje compresivo.

## Resultados

Los datos laboratoriales (Tabla I) indican hemograma completo normal. Las pruebas de coagulación del sistema intrínseco y extrínseco (Tabla II), a excepción del tiempo de coagulación, dentro de los límites normales. Por otro lado se observa una disminución en el factor VIII: A que era de un 35 por 100 (normal 60-172 por 100) y el factor VIII: C de 8,54 por 100 (normal >60 por 100).

Al animal se le siguió suministrando Vitamina K y Hemo 141 por vía oral y se le mantuvo el vendaje compresivo hasta la total remisión de la hemorragia a los siete días post-cirugía. En estos momentos el animal se encuentra sin ningún tipo de vendaje ni medicación, en perfectas condiciones y realizando una vida perfectamente normal.

## Discusión

La falta de historia y sintomatología previa indicativo de una anomalía en el sistema de coagulación, así como la exclusión de la acción de ningún fármaco que pueda modificar los mecanismos de coagulación, hacen que el diagnóstico en éste caso, aquí descrito, de la enfermedad de Von Willebrand (fac-

tor VIII: A), se produzca como consecuencia de una operación quirúrgica rutinaria como es una ovariectomía en una perra normal clínicamente, poco sospechosa pues de padecer un problema hereditario.

La presentación de la hemorragia después de la operación quirúrgica, la buena recuperación del animal después de la anestesia, la falta de hemorragias en otros órganos y el tiempo extremadamente prolongado de coagulación con ausencia de coágulos, es sugestivo de una alteración tanto cualitativa como cuantitativa de las plaquetas, es decir, disminución del número o disminución de su capacidad de agregación a pesar de estar en número suficiente. Por otro lado lesiones vasculares y fragilidad excesiva capilar, así como la enfermedad de Von Willebrand son otros procesos en los que aumenta considerablemente el tiempo de coagulación<sup>(4)</sup>.

La determinación del factor VIII: A fue de diagnóstico definitivo. Este factor es un elemento sanguíneo no celular que es deficiente en individuos con EVW. Es vital para la normal hemostasis y especialmente en los procesos que dañan las paredes de los vasos. Consta de una molécula proteica que es producida en el endotelio de las arterias, arteriolas, capilares y venas y por los megacariocitos<sup>(8)</sup>. Las células endoteliales sintetizan el factor VIII: A y lo depositan dentro de las porciones más profundas de la pared del vaso donde se unen a las fibras de colágeno. Esta proteína es fundamental para la agregación plaquetaria<sup>(8)</sup>.

El factor VIII: C, el cual se encuentra disminuido en la hemofilia A, puede estar también reducido, como en este caso, en la EVW. Sin embargo no se ha podido saber el por qué de ésta disminución, ya que estos animales tienen la capacidad genética de sintetizar ésta proteína (VIII: C). Varias hipótesis se han descrito para explicar ésta variación. Por un lado el VIII: A protege al VIII: C de la activación y es



posible que una disminución en el VIII: A permita acelerar la inactivación del VIII: C<sup>(6)</sup>.

Lo que si queda muy claro es que la EVW se puede fácilmente diferenciar de la hemofilia A en la cual los niveles de VIII: A (factor de Von Willebrand) se encuentra dentro de los valores considerados normales (Tabla III)<sup>(3)</sup>.

Recientemente se han introducido nuevos métodos laboratoriales en el diagnóstico de esta enfermedad, el factor VIII: RCF o cofactor ristocetín. Se trata de una sustancia que permite al antibiótico ristocetín inducir la agregación plaquetaria. En el perro esta prueba debe sufrir una corrección ya que se han encontrado diferencias en relación a los seres humanos<sup>(9)</sup>. En este caso clínico descrito no se pudo determinar este factor RCF por problemas técnicos de laboratorio.

Estos nuevos métodos laboratoriales permiten encontrar diferencias entre animales con EVW. Por ejemplo, la paralela y grave disminución en el plasma del factor VIII: A y del factor RCF encontrado en el Scottish Terrier, sugieren que la EVW en esta raza puede ser análoga a la forma clásica de la enfermedad en el hombre, mientras que la disminución del factor RCF fuera de la proporción del VIII: A, encontrado en la mayoría de Dobermans afectados y Pembroke Welsh Gorgis indican que en estos perros la enfermedad puede ser análoga a las formas «variant» de la EVW en los seres humanos<sup>(1)</sup>.

Es pues muy importante tener presente las dos formas de la enfermedad: los que llevan una dominancia incompleta, tienen una tendencia a las hemorragias que puede variar muy ampliamente, y los recesivos, donde solo los homocigotes tienen el sistema de coagulación alterado, ya que los portadores no tienen tendencia a las hemorragias, pero pueden ser detentados por tener niveles en plasma bajos de VIII: A<sup>(3)</sup>.

Actualmente se disponen de estudios que abarcan familias de varias razas como el Pastor Alemán, Doberman, Scottish Terrier, Toy y Standard Manchester Terrier, Schnauzer miniatura<sup>(3)</sup>. Casos aislados se han descrito en la literatura y nuevas familias de perros están siendo investigados<sup>(3,7,5)</sup>.

Este caso que hemos descrito probablemente se trataba de una dominancia incompleta; el tratamiento conservador resultó efectivo, debido principalmente a que los vasos afectados eran pequeños capilares del tejido subcutáneo y en una dominancia incompleta, la severidad de la hemorragia puede variar ostensiblemente de unos casos a otros. No obstante el tratamiento para los animales con síntomas de EVW incluye la utilización de plasma fresco o congelado una o dos veces al día, hasta el control de la hemorragia. La administración de sangre total no es el tratamiento de elección por su bajo contenido por volumen en factor VIII, a excepción claro, si se necesita sangre total, cuando la pérdida a provocado una anemia<sup>(5)</sup>.

Si bien la enfermedad de Von Willebrand es el trastorno de coagulación hereditario más frecuente en el perro adulto, muchas veces pasa desapercibido para el clínico práctico. Así en este caso el azar de una operación quirúrgica rutinaria ha sido el desencadenante del diagnóstico de la enfermedad.

Otras veces la falta de medios y la falta de laboratorios especializados, así como el evidente gasto económico frena al clínico a buscar el diagnóstico final del proceso. Sin embargo esto provoca que, como estos trastornos siempre están latentes, es decir, se manifiestan esporádicamente y la mayoría de las veces sin extensa gravedad, desemboca en la diseminación de la enfermedad por un lado y el desconocimiento por parte del clínico del problema real.

Los estudios programados en familias de distintas razas son medios efectivos de control genético para reducir y eliminar estos procesos de coagulación hereditarios<sup>(3)</sup>.

La eliminación de los animales portadores, mediante los estudios de los niveles de VIII: A en animales de criaderos, provocarían la disminución de la incidencia de la enfermedad. No obstante la presencia de perros mezclados o mestizos y la imposibilidad de control de todos los criaderos, junto con la presentación clínica pero significativa a veces, hacer para el clínico veterinario un desafío el diagnóstico y control de la enfermedad.

El alcance real del problema sólo se conocerá con una estrecha colaboración de criaderos, clubs de perros, investigadores y prácticos clínicos.

## Bibliografía

1. BLOOMB A.C. and PEAKE. L.M. Molecular genetics of factor VIII and its disorders. *Semin-Haemat.* 14: 319. 1977.
2. DODDS W.J. Inherited Hemorrhagic deficits in *Current Veterinary Therapy VI*, Kirk R.W. Ed., E.B. Saunders Philadelphia p. 438-445. 1977.
3. DODDS W.J., MOYNIHAN A.N., FISHER T.M. The frequencies of inherited blood and eye diseases as determined by genetic screening programs. *JAAHA*, 17: 697-704. 1981.
4. DODDS W.J. Bleeding disorders. *Textbook of Veterinary Internal medicine*, Ettinger S.J. Ed. Vol. 2, W.B. Saunders Philadelphia p. 1679-1698. 1974.
5. HAMILTON H., OLSON P.N., JONAS L. Von Willebrand's disease cases reports. *JAAHA*, 15: 637-643. 1985.
6. HOYER L.W., The Factor VIII complex: structure and function. *Blood*, 58 Núm. 1, July 1981.
7. JOHNSON G.S., LEES G.E., BENSON R.E., ROSBOROUGH T.K., and DOODS W.J. A bleeding disease in a Chesapeake Bay Retriever. *JAVMA* 176: 1261-1263. 1980.
8. ROSBOROUGH T.K., JOHNSON G.S., BENSON R.E., SWAIM W.R. and DOODS W.J. Measurement of canine Von Willebrand factor using ristocetin and polybrene Diagnosis of canine Von Willebrand disease. *J. Lab Clin Med*, 96: 47-56. 1980.
9. SCHALM O.W., JAIN M.C., CARROLL E.J. *Veterinary Hematology* 3ed. pag. 82-218. Lea and Febiger. Philadelphia 1975.
10. TS'AU G, GREEN D, AND ROSSI E.C. Some factors affecting fibrinogen precipitation by ristocetin ultrastructure of precipitates. *Blood*, 45: 621, 1978.